Med 127

Aus der Frauenklinik Altona, Hamburg-Altona, Bülowstraße
Direktor: Prof. Dr. Willi Schultz

Untersuchungen der Histaminase-Aktivität im menschlichen Blutplasma während der Gravidität

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Reinhard Cordes
aus Hamburg-Altona

Hamburg 1962

Aus der Frauenklinik Altona, Hamburg-Altona, Bülowstraße
Direktor: Prof. Dr. Willi Schultz

Untersuchungen der Histaminase-Aktivität im menschlichen Blutplasma während der Gravidität

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Reinhard Cordes
aus Hamburg-Altona

Hamburg 1961

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26. März 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. G. Malorny
Referent: Prof. Dr. W. Schulte
Korreferent: Prof. Dr. G. Schubert

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1. Einleitung
   a.) Die Histaminase 1
   b.) Methoden zur Bestimmung der Histaminase-Aktivität 3

2. Bestimmung der Histaminase-Aktivität im Blutplasma
   a.) Versuchsablauf 7
   b.) Berechnung der Histaminase-Aktivität 11
   c.) Genauigkeit der Bestimmungsmethode 13
   d.) Kritische Bemerkungen zur Methode 15

3. Ergebnisse
   a.) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma von Frauen bei normaler Schwangerschaft 19
   b.) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma in der ersten Nachgeburtswoche 21
   c.) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma bei Übertragung 23
   d.) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma bei Praeeklampsie 25

4. Besprechung der Ergebnisse 27

5. Zusammenfassung 29

6. Literaturverzeichnis 30

1. Einleitung

a.) Die Histaminase

Best konnte 1929 nachweisen, dass das Histamin im Organismus mit Hilfe eines Ferments abgebaut wird. Weitere zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass ein oder verschiedene Fermentsysteme an der vollständigen Spaltung des Histamins beteiligt sind. Das Ferment, welches das Histamin inaktiviert, wurde als Histaminase bezeichnet. Das Vorkommen der Histaminase in den verschiedenen Organen des Menschen und der Tiere wurde von Zeller, Birkhäuser, Mislin und Wenk (1939) untersucht. Vorwiegend fanden sie das Ferment in der Niere, Nebenniere und Leber. Untersuchungen von Marcou (1938), Werle und Effkemann (1940), Zeller und Birkhäuser (1940) ergaben, dass gravide Frauen im Serum eine vielfach höhere Ferment-Konzentration aufweisen als nichtschwangere Frauen oder männliche Individuen. Diese Untersuchungen wurden ergänzt und mit verbesserter Technik von Ahlmark fortgeführt. Er fand bei der Schwangerschaft eine Steigerung der Histaminase-Aktivität des mütterlichen Plasmas um das 1000- bis 2000-fache verglichen mit dem nichtschwangeren Zustand. Eine derartig ausgeprägte Veränderung der Histaminase-Aktivität im Plasma wurde nur beim Menschen beobachtet. Bei den bisher untersuchten Säugetieren waren die Veränderungen in der Schwangerschaft zwar deutlich, aber geringfügiger. Ahlmarks Ergebnisse wurden von Wicksell mit einer etwas vereinfachten Methode bestätigt.

Eine starke Histaminase-Aktivität konnte Ahlmark in der Plazenta nachweisen. Es war daher naheliegend, in der Plazenta den Bildungsort der Histaminase zu sehen. Durch eingehende und sehr mühevolle Untersuchungen konnte Swanberg nachweisen, dass nicht der foetale Teil, sondern der mütterliche Teil der Plazenta, die Decidua, der Bildungsort der Histaminase ist. Dem entspricht die Beobachtung, dass es gelingt, bei Nichtschwangeren durch Verabfolgung von hohen Dosen Progesteron über einen längeren Zeitraum die Histaminase-Aktivität im Serum erheblich zu steigern.

Die ursprüngliche Annahme, dass die Histaminase ausschliesslich das Histamin abbaut, konnte nicht aufrecht-erhalten werden. Vor allem Untersuchungen von Zeller haben gezeigt, dass Cadaverin, Putreszin, Aethyldiamin und andere aliphatische Diamine durch das Ferment abgebaut werden. Zeller schlug daraufhin vor, das Ferment Diaminooxydase zu nennen. Mit Mc. Henry stimmte er darin überein, dass das Ferment, welches den Ring des Histamins aufbricht, als Histaminase im engeren Sinn, während das Ferment, das die Seitenketten aufbricht, als Diaminooxydase zu bezeichnen sei. Swedin wies jedoch darauf hin, dass beim fermentativen Abbau des Histamins der Ring erst nach der oxydativen Desaminierung der Seitenketten geöffnet wird. Demnach greift das Ferment nicht das Histamin selbst, sondern ein Abbauprodukt an. Aus diesem Grunde bezeichnete er alle Fermente, die Histamin abbauen, als Histaminase.

Die Histaminase hat einen Proteincharakter. Sie wird durch Pepsin und Trypsin inaktiviert. Über den Aufbau des Ferments ist relativ wenig bekannt. Die ursprüngliche Annahme von Best und Mc.Henry, Edelbacher und Zeller, dass die Histaminase einen Haemincharakter habe, konnte nicht aufrechterhalten werden. Die prostethische Gruppe hat einen Flavincharakter (Swedin) und muss eine Carbonylgruppe enthalten (Blaschko, Zeller, Werle).

Der chemische Verlauf beim Abbau des Histamins und der anderen Diamine ist in seinen Einzelheiten nicht bekannt. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen widersprechen sich zum Teil, weil Fermentpräparate von verschiedenen Reinheitsgraden verwandt wurden. Ausserdem sind wahrscheinlich mehrere Enzymsysteme am Abbau des Histamins beteiligt. Bekannt ist, dass Ammoniak bei dem Abbau gebildet wird, welches von der Aminogruppe der Seitenkette abstammt. Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen der Menge an gebildetem Ammoniak und der bei dem Abbau verschwundenen Histaminmenge (Mc.Henry, Garvin). Die Autoren konnten auch feststellen, dass Sauerstoff während der Reaktion aufgenommen wird. Daneben hat Zeller indirekt zeigen können, dass Wasserstoffperoxyd im Verlauf der Abbaureaktion gebildet wird. Dieser Verbindung schrieb er es auch zu, dass Indigo-Disulfat bei der Diaminooxydasereaktion entfärbt wird.

b.) Die Methoden zur Bestimmung der Histaminase-Aktivität

Die Histaminase-Aktivität wird chemisch oder biologisch bestimmt. Die chemischen Methoden wurden im wesentlichen von Zeller und seinen Mitarbeitern entwickelt (Zeller 1940). Befriedigende Ergebnisse werden mit diesen Methoden erzielt, wenn genügend reine Präparate mit hohem Fermentgehalt vorliegen. Bei niedrigerem Fermentgehalt, wie bei nichtschwangeren Personen und in den frühen Stadien der Schwangerschaft, sind die Fehler der chemischen Methode beträchtlich. Mit Hilfe der biologischen Methode jedoch können noch kleine Histaminase-Konzentrationen relativ genau bestimmt werden.

Die Methoden der biologischen Bestimmung der Histaminase-Aktivität sind Variationen der von Best angegebenen Verfahren (1929). Sehr gute Resultate werden mit der Methode von Ahlmark erzielt, welche hohe Ansprüche an Genauigkeit und Empfindlichkeit erfüllt, was im Hinblick auf die beträchtlichen Veränderungen der Histaminase-Aktivität des Plasmas in den verschiedenen Stadien der menschlichen Schwangerschaft wichtig ist.

Die Methode wird wie folgt ausgeführt:

13 - 17 ml heparinisiertes Plasma wird bei 37° C. mit 0,26 - 0,85 ml einer Lösung inkubiert, die 30,4 γ Histamin pro ml in einem Phosphat-Puffer enthält. In bestimmten Abständen werden Proben entnommen und nach Code (1937) behandelt:

1) Ausfällen der Proteine mit Trichloressigsäure
2) Kochen mit HCl
3) Verdampfen im Vakuum
4) Beseitigen der verbleibenden Säure mit abs. Alkohol
5) Auflösen des Trockenpräparates in dest. Wasser und Neutralisieren der Flüssigkeit.

Der so erhaltene Extrakt wird auf ein Stück eines Meerschweinchen-Darmes übertragen. Die Histaminase-Aktivität wird ausgedrückt als der Menge des Histamins (in γ), das von einem ml Plasma in einer

Stunde inaktiviert wird (γ/ml/h). Nach Ahlmark liegen die durchschnittlichen Fehler dieser Methode bei 7 - 16 %. Falls Unterschiede im Histamin-Gehalt der Proben von weniger als 20 % als unerheblich angesehen werden und falls die Inkubationszeit nicht mehr als 24 Stunden beträgt, wird die Methode Bestimmungen eines Histamin-Gehalts bis zur Grössenordnung von 0,05 γ/ml/h zulassen (Ahlmark).

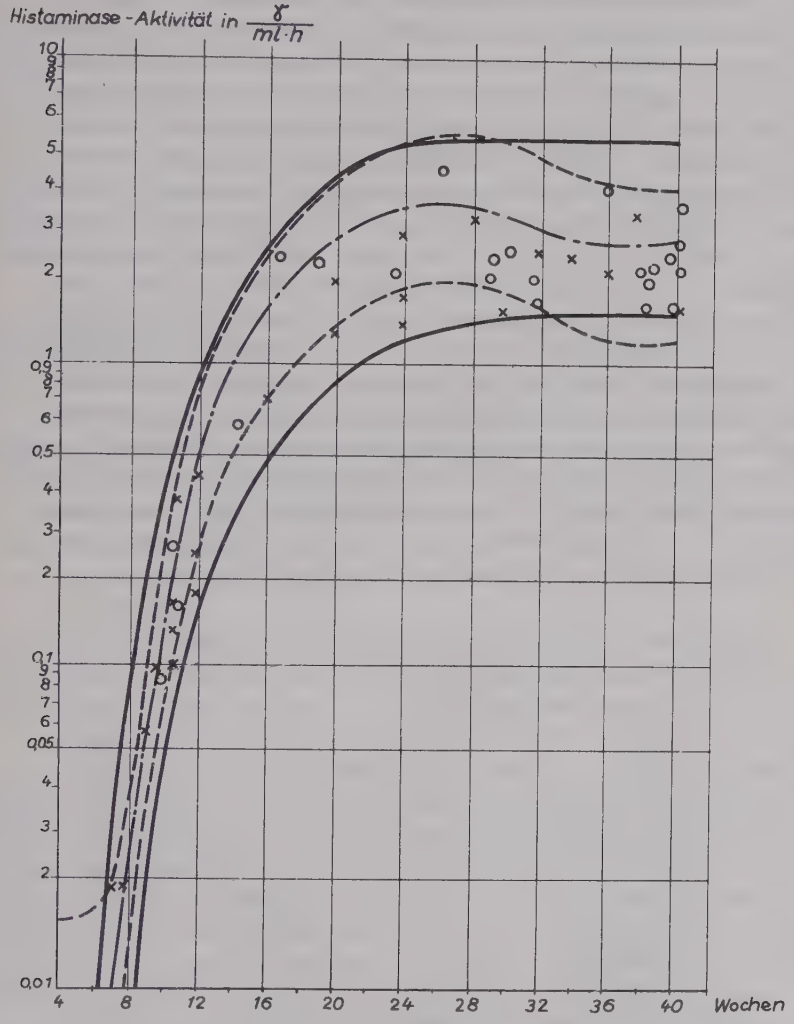
Aber Ahlmarks Methode hat einen wesentlichen Nachteil. Sie ist kompliziert und dadurch begrenzt in ihrem Wert für klinische Zwecke. Für jede Histamin-Bestimmung müssen etwa 4 Plasma-Proben das Extraktions-Verfahren nach Code passieren, bevor sie auf den isolierten Meerschweinchen-Darm übertragen werden können.

Wicksell entwickelte 1949 eine Methode, welche auf der Ahlmarkschen Methode beruht, einfacher auszuführen ist und dennoch befriedigende Ergebnisse ergab. Wicksells Resultate stimmten ebenso wie unsere, die wir nach der Wicksellschen Methode erhielten, weitgehend mit denen von Ahlmark überein.

Die Abb. I zeigt einen Vergleich der Resultate Ahlmarks und denen Wicksells und unseren Ergebnissen bei gesunden, graviden Frauen. Wie die Abbildung zeigt, besteht eine weitgehende Übereinstimmung.

Abbildung I

Vergleich der Ergebnisse von Ahlmark, Wicksell und von uns der Histaminase-Aktivität bei gesunden Frauen während der Gravidität



——— untere und obere Grenze der Ergebnisse von Ahlmark (aus Wicksell)
——·—— Durchschnittswerte der Ergebnisse von Ahlmark (aus Ahlmark)
– – – – untere und obere Grenze unserer Ergebnisse
o von uns gefundene Einzelwerte
× von Wicksell gefundene Einzelwerte (aus Wicksell)

Die Differenz der beiden Methoden besteht in der unterschiedlichen Ausschaltung des störenden Effektes der Proteine des Blutplasmas. Nach Barsoum & Gaddum 1935, Code 1937 und Ahlmark 1944 kann das Histamin nicht direkt mit Plasma auf den isolierten Meerschweinchen-Darm übertragen werden, da das Plasma Substanzen wie Proteine, Adenosin und andere Verbindungen enthält, die die Reaktion hemmen. Während Ahlmark die Proteine mit Trichloressigsäure ausfällt, zerstört Wicksell einen Teil durch Erhitzen und macht den Rest unwirksam durch eine starke Verdünnung. Wicksells Ergebnisse bestätigen, dass Plasma-Konzentrationen im Test-Bad von 1/2 - 1 % oder mehr den Versuch unzuverlässig machen. Das Plasma setzt die Histamin-Empfindlichkeit des Darmes herab. Nach wiederholten Gaben von Plasma steigert sich der hemmende Effekt auf den Darm. Wird das Plasma bis zum Siedepunkt erhitzt, dann fallen einige der störenden Substanzen aus. Nach Wicksells Experimenten ist es dann möglich, die Plasma-Konzentration ungefähr auf 4 % zu steigern, ohne dass der Versuch wesentlich gestört wird. Eine Plasma-Probe kann so direkt bestimmt werden, wenn sie um das 25-fache mit einer Salzlösung verdünnt wird, vorausgesetzt natürlich, dass der Histamin-Gehalt ausreichend hoch ist, um eine Bestimmung zuzulassen.

2. Bestimmung der Histaminase-Aktivität im Blutplasma

Die Histaminase-Aktivität wurde mit Hilfe der modifizierten Ahlmarkschen Methode nach Wicksell bestimmt. Das Histamin löst eine Kontraktion der Darmmuskulatur aus. Die Stärke der Kontraktion gestattet einen Rückschluss auf die Konzentration des Histamins. Auf eine bekannte Histaminmenge lässt man eine unbekannte Histaminasekonzentration eine bestimmte Zeit einwirken. Der Umfang des abgebauten Histamins lässt auf die Histaminase-Konzentration oder Histaminase-Aktivität rückschliessen.

a.) Versuchsablauf:

Durch Punktion der Armvene wurden 10 ml Blut gewonnen und mit trikresolfreiem Heparin ungerinnbar gemacht. Phenole im Heparin können gegebenenfalls die Histaminase zerstören. Das Blut wurde etwa 10 Minuten mit 800 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. 1 ml Blutplasma wurde entnommen und auf 25 ml mit einer isotonischen Lösung verdünnt.
Die isotonische Lösung bestand aus Thyrode I, Thyrode II usw. (siehe Abb. II).
Dem verdünnten Blutplasma wurden 0,2 γ Histamin hinzugesetzt. Nach einem von Ahlmark ermittelten Zeitplan wirkte die im Plasma befindliche Histaminase auf das Histamin im Wasserbad bei einer konstanten Temperatur von 37° C. ein. Der Abbau des Histamins erfolgt in der ersten Zeit sehr schnell, um dann langsamer zu werden (siehe Abb. III). Es kommt darauf an, den Zeitpunkt festzustellen, an dem etwa die Hälfte des Histamins abgebaut wird. Dieser Zeitpunkt wurde ermittelt, indem die 25 ml verdünnten Blutplasmas auf 6 Portionen mit je 4 ml verteilt wurden. Aus Untersuchungen von Ahlmark und Wicksell ist bekannt, wann ungefähr dieser Zeitpunkt erreicht ist. Lag er beispielsweise bei 3 Stunden, dann verblieb die Histaminase im Röhrchen I 1 Stunde, im Röhrchen II 2 Stunden, im Röhrchen III 3 Stunden, im Röhrchen IV 4 Stunden, im Röhrchen V 6 Stunden. Mit ziemlicher Sicherheit konnte man damit rechnen, dass in einem der Röhrchen etwa die Hälfte des Histamins abgebaut worden war. Die Inkubationszeit wurde beendigt durch dreimaliges Abkochen, da die Histaminase sehr empfindlich und bei 100° C. zerstört ist,

Abbildung II

Die benutzten Lösungen bestanden aus:

Stammlösung Thyrode I		Stammlösung Thyrode II	
NaCl	200,0 g	$NaHCO_3$	50,0 g
KCl	5,0 g	NaH_2PO_4	2,5 g
$CaCl_2$	5,0 g		
$MgCl_2+6H_2O$	5,0 g		
aqua dest.ad.	1000 ml	aqua dest.ad	1000 ml

Pufferlösungen

1) NaH_2PO_4 Puffer bestehend aus 11,876 g NaH_2PO_4 auf 1000 ml aqua dest.
2) KH_2PO_4 Puffer bestehend aus 9,078 g KH_2PO_4 auf 1000 ml aqua dest.
3) Na_2HPO_4 Puffer bestehend aus 20,0 g Na_2HPO_4 auf 1000 ml aqua dest.

Das zu inkubierende Blutplasma wurde wie folgt gemischt:

14,6 ml NaH_2PO_4 - Puffer	1,2 ml Thyrode I
5,4 ml KH_2PO_4 - Puffer	26,0 ml aqua dest.
+ 20,0 ml aqua dest.	2,2 ml Na_2HPO_4-Puffer
	+ 0,6 ml Thyrode II
40,0 ml Pufferlösungsgemisch	30,0 ml Thyrodengemisch

39,0 ml Pufferlösungsgemisch
+ 1,0 ml Histamin mit 1000 γ
40,0 ml Histamingemisch mit 25 γ pro ml

nach der 10. Schwangerschaftswoche	vor der 10. Schwangerschaftswoche
0,2 ml Histamingemisch	0,05 ml Histamingemisch
23,8 ml Thyrodengemisch	22,95 ml Thyrodengemisch
+ 1,0 ml Blutplasma	+ 0,2 ml Blutplasma
25,0 ml Extrakt mit 0,2 γ/ml	25,0 ml Extrakt mit 0,05 γ/ml

Der Meerschweinchendarm wurde in einer Lösung gehalten von:

80 ml Thyrode I
40 ml Thyrode II
1880 ml aqua dest.
2000 ml

Abbildung III

Der Abbau des Histamins nach verschiedenen Inkubationszeiten.

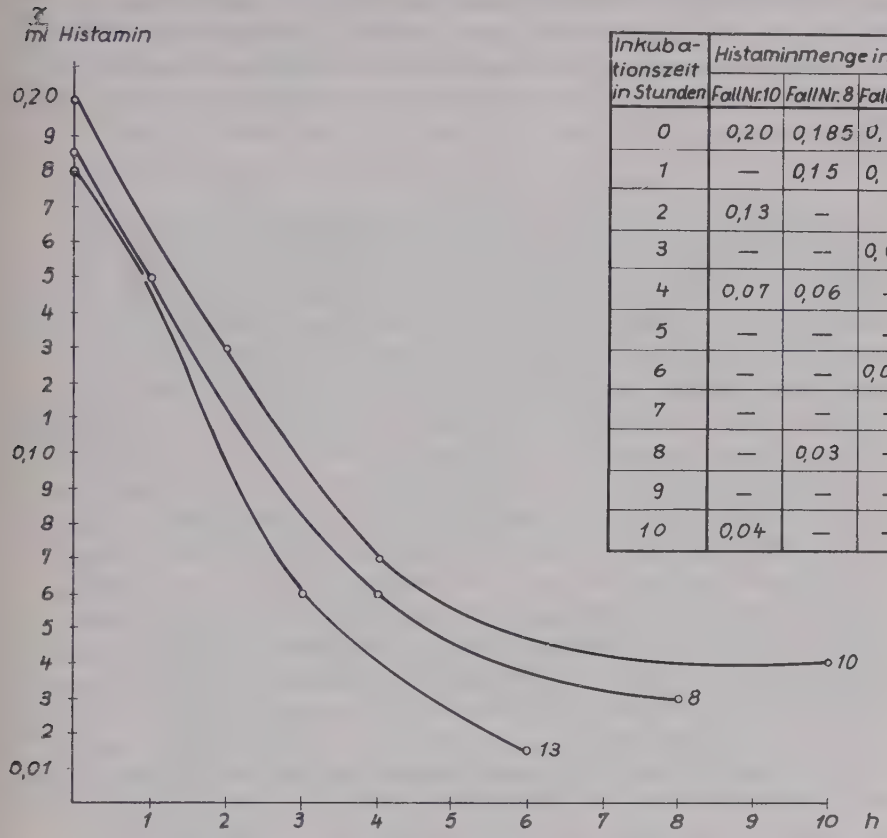


Abbildung IV

Inkubationszeit in Stunden	Histaminmenge in γ/ml		
	Fall Nr. 10	Fall Nr. 8	Fall Nr. 13
0	0,20	0,185	0,18
1	—	0,15	0,15
2	0,13	—	—
3	—	—	0,06
4	0,07	0,06	—
5	—	—	—
6	—	—	0,015
7	—	—	—
8	—	0,03	—
9	—	—	—
10	0,04	—	—

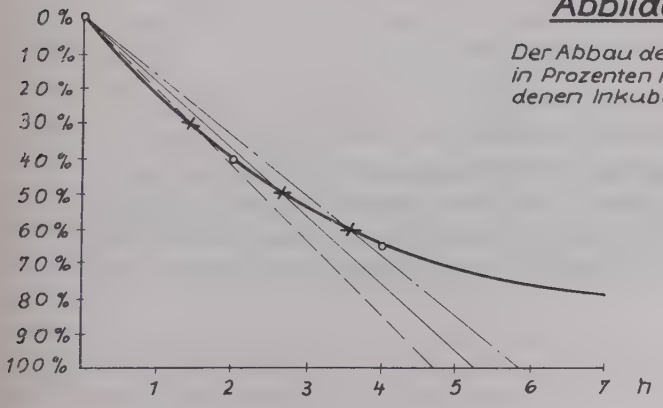


Abbildung V

Der Abbau des Histamins in Prozenten nach verschiedenen Inkubationszeiten.

während das Histamin dagegen umempfindlich ist. Um zu kontrollieren, ob auch die zugefügte Menge Histamin vorhanden war, wurde stets das Histamin sofort nach seinem Hinzufügen, also nach O Stunden, bestimmt. Bis zur Testung des Histamins in den inkubierten Reagenzröhrchen wurden diese auf 4° C. abgekühlt und aufbewahrt.

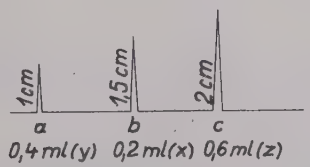
Die Bestimmung des nach der Inkubation verbliebenen Histamins in den oben beschriebenen Reagenzröhrchen erfolgte mit Hilfe eines Meerschweinchen-Darmes von 300 - 500 g schweren männlichen Tieren. Es wurde das distalste Stück Ilium benutzt. Das Meerschweinchen wurde durch einen Schlag auf den Kopf betäubt und durch Dekapitation getötet. Narkotika wurden nicht verwandt, um nicht den Darm zu schädigen und dadurch bei der Histaminbestimmung falsche Werte zu erhalten. Aus dem getöteten Tier wurde ein 20 cm langes Stück Ilium präpariert, gewaschen und gespült und in eine isotonische Lösung gelegt, bestehend aus Thyrode I, Thyrode II und Glukose (siehe Abb. II), die auf einer Temperatur von 32° C. gehalten war. Der Darm wurde dort eine Zeitlang belassen, um aus dem Reizzustand herauszukommen, in den er durch die Präparation gekommen war. Schon nach einer halben Stunde zeigte das Darmstück peristaltische Kontraktionen. Daraufhin wurde ein 5 - 7 cm langes Darmstück in eine Vorrichtung gespannt, die das eine Ende des Darmes fixierte und das andere mit einem Zwirnsfaden hielt, der die Kontraktion des Darmes auf einen Hebel übertrug, welcher diese als messbare Ausschläge auf einem Kymographion aufzeichnete. Der Darm hing in einer oben beschriebenen (siehe Abb. II) isotonischen Flüssigkeit, die auf 32° C. gehalten wurde und der noch Carbogen durch Einblasen zugefügt wurde.

Etwa nach einer halben Stunde wurde in die den Darm umgebende Flüssigkeit je nach Empfindlichkeit des Darmes 0,1 - 1,0 ml einer Histaminmesslösung zugesetzt, die 0,1 ‰ Histamin pro ml enthielt. Der Darm wurde in der Regel zehnmal zu Kontraktionen angeregt, die zunächst immer kräftiger wurden bei gleichen Konzentrationen, nachdem sie aber ein Maximum erreicht hatten, gleich

blieben. Zwischen den einzelnen Kontraktionen wurde stets eine Pause von 3 Minuten eingelegt, um eine wirkliche Regeneration des Darmes zu erzielen. Die Flüssigkeit musste zwischen den Kontraktionen immer wieder gewechselt werden.

b.) Die Berechnung der Histaminase-Aktivität

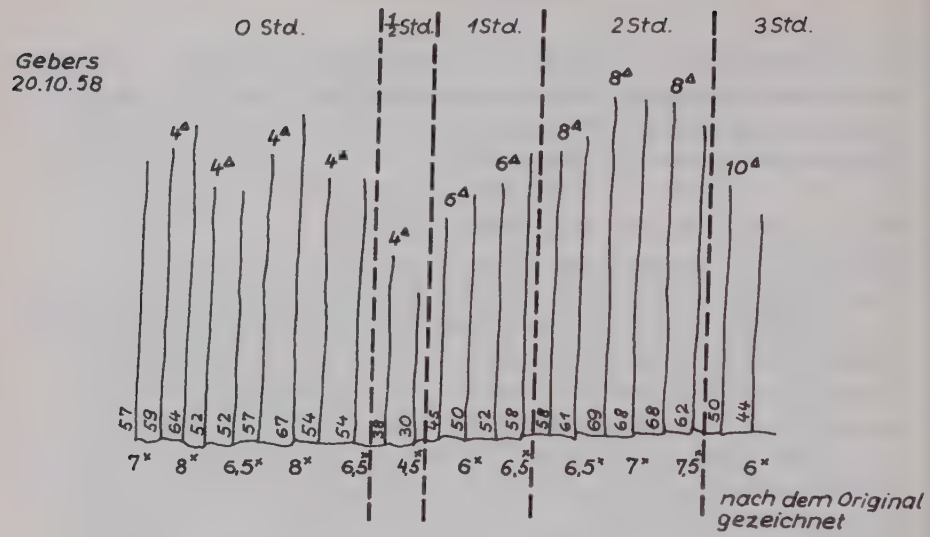
Nachdem alle Vorbereitungen getroffen waren, wurden abwechselnd eine bekannte Menge Histamin aus einer Messlösung und anschliessend die inkubierte Lösung mit der unbekannten Histaminmenge der den Darm umgebenden Flüssigkeit (10 ml) zugesetzt. Die bekannte Histaminmenge wurde so gewählt, dass die Kontraktionsausschläge der unbekannten Histaminmenge denen der bekannten gleich gross oder von diesen eingekreist wurden, so dass durch Interpolieren auf die Histaminmenge geschlossen werden konnte (siehe Abb. VI). Als Messlösung wurde eine 0,1 γ/ml Histaminlösung verwandt. Davon wurden zwischen 0,1 - 1,0 ml zugegeben. Wenn also z.B. der Ausschlag a von 1 cm Länge mit 0,4 ml Messlösung und der Ausschlag c von 2 cm Länge mit 0,6 ml Messlösung hervorgerufen worden war, während der Ausschlag b von 1,5 cm Länge von 0,2 ml der unbekannten Histaminlösung hervorgerufen worden war, so konnte man daraus schliessen, dass in 0,2 ml der unbekannten Histaminlösung eine Histaminmenge war, die 0,5 ml der Messlösung entsprach, da der Ausschlag genau in der Mitte zwischen a und c lag. In 0,5 ml Messlösung waren aber 0,05 γ Histamin enthalten, denn die Messlösung enthielt 0,1 γ Histamin pro ml. Also musste 0,2 ml der zu bestimmenden Lösung 0,05 γ Histamin und 1 ml 0,25 γ Histamin enthalten.



Ahlmark gab für diese Berechnung eine Formel an, nach der alle weiteren Ergebnisse berechnet wurden. Diese Formel lautet:
1 ml der unbekannten Histaminlösung enthält

$$\frac{1}{x}\left[y + \frac{b-a}{c-a}\ (z-y)\right]$$ Histamin

Abbildung VI



Kurve als Beispiel zur Berechnung der Histaminkonzentration nach verschiedenen Zeiten mit Hilfe von Darm-Kontraktionen.

Zahlen mit Δ = Zehntel ml Blutplasma, das der den Darm umgebenden Flüssigkeit (10 ml) zugesetzt wurde.
Zahlen mit x = Zehntel ml Meßlösung mit 0,1γ Histamin pro ml, die ebenfalls der Flüssigkeit zugesetzt wurde.
normale Zahlen = Amplitude der Kontraktionsausschläge in mm.

Abbildung VII

Kontraktionsausschläge bei einer Histaminkonzentration von 0,001 – 0,007γ/ml in der Suspension (nach Original gezeichnet)

wobei mit:
x = ml der unbekannten Histaminlösung
y = γ Histamin pro ml der Messlösung mit dem kleineren Kontraktionsausschlag
z = γ Histamin pro ml der Messlösung mit dem grösseren Kontraktionsausschlag
a = mm der Amplitude des kleineren Kontraktionsausschlages
b = mm der Amplitude des Kontraktionsausschlages bei der unbekannten Histaminmenge
c = mm der Amplitude des grösseren Kontraktionsausschlages
gemeint ist.

Aus den so gefundenen Werten lässt sich die Histaminase-Aktivität nach der von Wicksell angegebenen Formel errechnen:

$$\text{Histaminase-Aktivität} = \frac{V\,(H_o - H_x)}{v \,.\, T} \left[\frac{\gamma}{ml \,.\, h}\right]$$

wobei mit:
V = die gesamte Lösung, in der die Histaminase auf das Histamin einwirkt, bei unseren Experimenten immer 25 ml
H_o = die Histaminmenge pro ml vor der Inkubation
H_x = die Histaminmenge pro ml nach der Inkubation nach T Stunden, nach denen ungefähr 50 % des Histamins abgebaut war
v = die zugesetzte Blutplasmamenge in ml
T = die Inkubationszeit, nach der noch H_x γ Histamin pro ml vorhanden war
gemeint ist.

Man erhält danach die Histaminase-Aktivität in γ Histamin pro ml in 1 Stunde.

c.) Die Genauigkeit der Methode

Wie Ahlmark (1944) hat auch Wicksell die Histaminase-Aktivität als eine Menge Histamin (in γ), die von 1 ml Plasma in einer Stunde inaktiviert wird, ausgedrückt. Für die exakte Berechnung der Aktivität würde es nötig sein, die Formel des Inaktivitäts-

quotienten abzuleiten, aber Wicksell fand es für praktische Zwecke dienlicher, die Aktivität als eine Funktion der Zeit, die nötig ist, um 50 % des zugefügten Histamins zu zerstören, darzustellen. Um die genaue Zeit festzustellen, in der ein 50 prozentiger Abbau stattfindet, wären jedoch eine grosse Anzahl von Beobachtungen nötig. Es soll gezeigt werden, dass es möglich ist, eine Bestimmung der Histaminase-Aktivität auf eine einzige Beobachtung zu gründen, ohne viel an Genauigkeit einzubüssen. In Abbildung III sind drei Abbaukurven dargestellt, die aus 10 Experimenten gewonnen wurden. Der Abbau des Histamins verhält sich in der Zeiteinheit zunächst ziemlich proportional, wird dann zunehmend langsamer. Das Stück der Kurve, bei der der Abbau sich noch verhältnismässig gradlinig verhält, ist ungefähr bis zu einer Inaktivierung von 60 % des Histamins zu finden, wie auch die Abbildung V zeigt. In der Abbildung V wurden vom Histamin-Wert beim Zeitpunkt O drei Linien durch die Punkte der Kurve gezogen, die 30 %, 50 % und 60 % Inaktivierung anzeigen. Wie von der Abszisse abgelesen werden kann, unterscheidet sich eine Bestimmung der Histaminase-Aktivität auf der Grundlage von 60 % Inaktivierung (strich-punktierte Linie) um ungefähr 10 % von dem was man erhält, wenn die Bestimmung von 50 % Inaktivierung (ununterbrochene Linie) ausgeht, und eine Berechnung, die sich auf 30 % Inaktivierung bezieht (gestrichelte Linie), unterscheidet sich nur um 9 % von dem 50 % Wert.

Aus der Abbildung V ist zu ersehen, dass die Berechnung der Histaminase-Aktivität ohne wesentliche Vergrösserung des Fehlers, auf jeden Punkt der Kurve sich beziehen könnte, vorausgesetzt, dass die Inaktivierung weniger als 60 % beträgt. Aber hier muss noch der Fehler bei der Übertragung auf den Meerschweinchen-Darm in Betracht gezogen werden. Ahlmark schätzt diesen Fehler auf 3,4 %. Wicksell findet es sicherer, mit einem Durchschnittsfehler von 5 % zu rechnen. Das ergibt einen Fehler von $\pm$ 4 %, wenn die Rechnung sich auf einen Wert bezieht, der sich bei 60 % Inaktivierung ergab. Der Fehler ist $\pm$ 5 % bei 50 % Inaktivierung, $\pm$ 12 % bei 30 % Inaktivierung und bei 10 % Inaktivierung beträgt er $\pm$ 55 % (Wicksell). Die Berechnungen der Histaminase-Aktivität beruhen auf Werten zwischen 30 - 60 % Histamin-Inaktivierung.

Zusammenfassung aller Fehler der Methode (nach Wicksell):

1) Messfehler:
diese sind im einzelnen nicht berechnet worden, aber eine rohe Schätzung zeigt, dass sie 5 % nicht übersteigen.

2) Die Inaktivierung vollzieht sich allmählich geringer werdend: wenn die Berechnung ausgeführt wurde zwischen 30 und 60 % Inaktivierung, mag dieser Fehler, graphisch bestimmt, $\pm$ 10 % betragen.

3) Die Genauigkeit der Histamin-Bestimmung:
wie oben festgestellt, wurde mit einem durchschnittlichen Fehler von 5 % bei der Übertragung auf den Darm gerechnet. Das ergibt einen Fehler von 4 % bei einer Inaktivierung von 60 %. Bei 30 % Inaktivierung ergibt das einen Fehler von 12 %.

Diese 3 Faktoren zusammen genommen ergeben den folgenden Fehler der Methode:

bei 60 % Inaktivierung $\sqrt{5^2+10^2+4^2} = \pm$ 11,9 %

bei 30 % Inaktivierung $\sqrt{5^2+10^2+12^2} = \pm$ 16,4 %

So ergibt sich bei dieser Methode ein Fehler von 12 - 17 %. Das mag als ausreichend genau angesehen werden, besonders wenn das beträchtliche Ansteigen der Histaminase-Aktivität des Plasmas während der menschlichen Schwangerschaft in Betracht gezogen wird.

d.) Kritische Bemerkung zu der Methode

Die Empfindlichkeit des Darmes auf Histamin entsprach etwa den Ergebnissen von Ahlmark. Ahlmark arbeitete mit Histaminkonzentrationen zwischen 0,0015 γ/ml und 0,0006 γ/ml, während die von uns angewandten Konzentrationen zwischen 0,002 γ/ml und 0,0009 γ/ml in der den Darm umgebenden Flüssigkeit lagen (siehe Abb. VII). Es zeigte sich dabei, dass schon Konzentrationssteigerungen von 0,001 γ/ml Histamin einen deutlich grösseren Kontraktionsausschlag ergaben. In den gewählten Konzentrationen verhielt sich die Amplitude des Kontraktionsausschlages proportional zu der Histaminkonzentration. In Abbildung VII und

VIII sind die Kontraktionsausschläge bei einer ansteigenden Histaminkonzentration dargestellt. Man erkennt, dass die Grösse der Ausschläge ziemlich proportional zu den Histamin-Konzentrationen ist und dass die Empfindlichkeit des Darmes bei gleichen Konzentrationen, aber verschiedenen Meerschweinchen-Därmen sehr verschiedenartig ausfallen kann. Beides geht auch aus Abbildung IX hervor, in der die Histamin-Konzentrationen zu der Grösse der Kontraktionsausschläge in einem Koordinatenkreuz graphisch dargestellt sind. Aus dem linearen Ansteigen geht die Proportionalität und aus den verschiedenen Steigungen die Empfindlichkeit des Darmes hervor. Letzteres hing, wie sich aus Versuchen ergab, stark von dem Lebendgewicht und dem Alter des Meerschweinchens ab. Die besten Resultate wurden mit 300 - 500 g schweren, jungen, männlichen Meerschweinchen erzielt. Bei Zugabe von Glukose, so dass die Nährlösung eine Verdünnung von 0,1 % Glukose enthielt und leicht alkalischem Milieu mit einem PH-Wert von 7,3 arbeitete der Darm 12 Stunden befriedigend. Als sehr wichtig erwies sich das alkalische Milieu. Schon bei einem PH-Wert von 7,0 arbeitete der Darm schlecht und ermüdete schnell und bei leicht saurem Milieu kontrahierte er sich nicht mehr. Bei optimalen Bedingungen wurden Ausschläge erzielt, wie sie die Abbildung X wiedergibt. Hier wurden bei derselben Versuchsanordnung schon bei einer Histamin-Konzentration von 0,001 γ/ml ein 33 mm grosser Kontraktionsausschlag von nur 0,0005 γ/ml Histamin ein um 30 mm grösserer Ausschlag, also ein sehr deutlicher Unterschied bei diesen sehr geringen Konzentrationsunterschieden. Trotz der hohen Verdünnung blieben die Werte der Kurvenausschläge bei mehrfacher Wiederholung fast gleich und zeigten nur ganz kleine Abweichungen, die zum grössten Teil auf Ungenauigkeit bei der Abmessung und Übertragung der Messlösung beruhen.

Wie bereits beschrieben, wurde dem Blutplasma eine Salzlösung und Histamin zugesetzt, so dass eine Konzentration von 0,2 γ Histamin pro ml gegeben war. Eine Probe davon wurde zu Kontrollzwecken sofort inaktiviert und der Histamingehalt bestimmt, der eigentlich 0,2 γ/ml betragen sollte. Dabei fanden sich oftmals Abweichungen bis zu 10 %, die zu gross erschienen, als dass sie durch Messfehler

Abbildung VIII

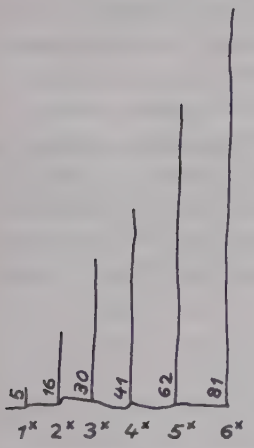
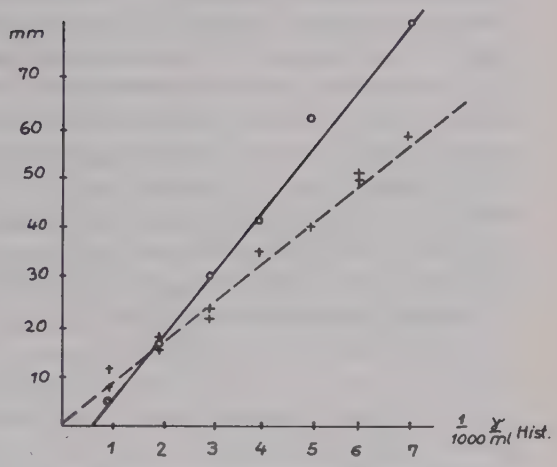
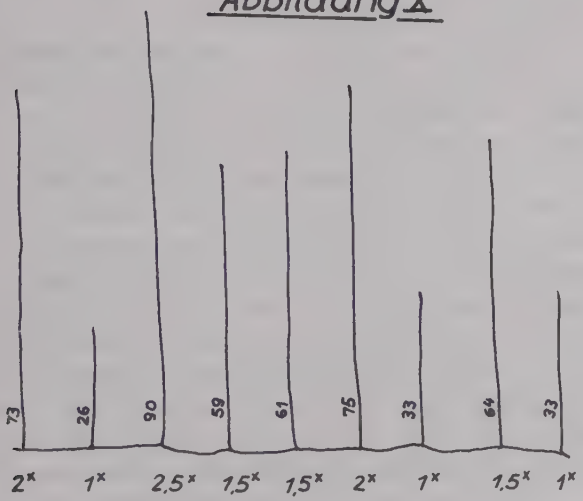


Abbildung IX



Durchgehende Linie: Resultate von Abb. VIII
gestrichelte Linie : Resultate von Abb. VII

Abbildung X



(nach dem Original gezeichnet)

beim Pipettieren entstanden sein konnten. Es wurde vermutet, dass dem Blutplasma während der Aufbereitung zum Inkubieren Substanzen zugefügt wurden, die das Histamin inaktivieren. Deshalb wurden, parallel zu den normalen Versuchen, der Salzlösung mit dem Histamin statt Blutplasma Aqua destillata hinzugesetzt. Dabei fanden sich von 6 Versuchen bei dreien ebenfalls Abweichungen bis zu 8 %, so dass es an dem Blutplasma nicht liegen konnte. Auch an der Salzlösung kann es nicht liegen, da Ahlmark eine Lösung mit einer gleichartigen Zusammensetzung verwandt hat. Der Fehler konnte sich aber bei der Berechnung der Histaminase-Aktivität nicht auswirken, da der korrigierte Wert in die Formel eingetragen und berechnet wurde.

3. Ergebnisse

a) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma von Frauen bei normaler Schwangerschaft

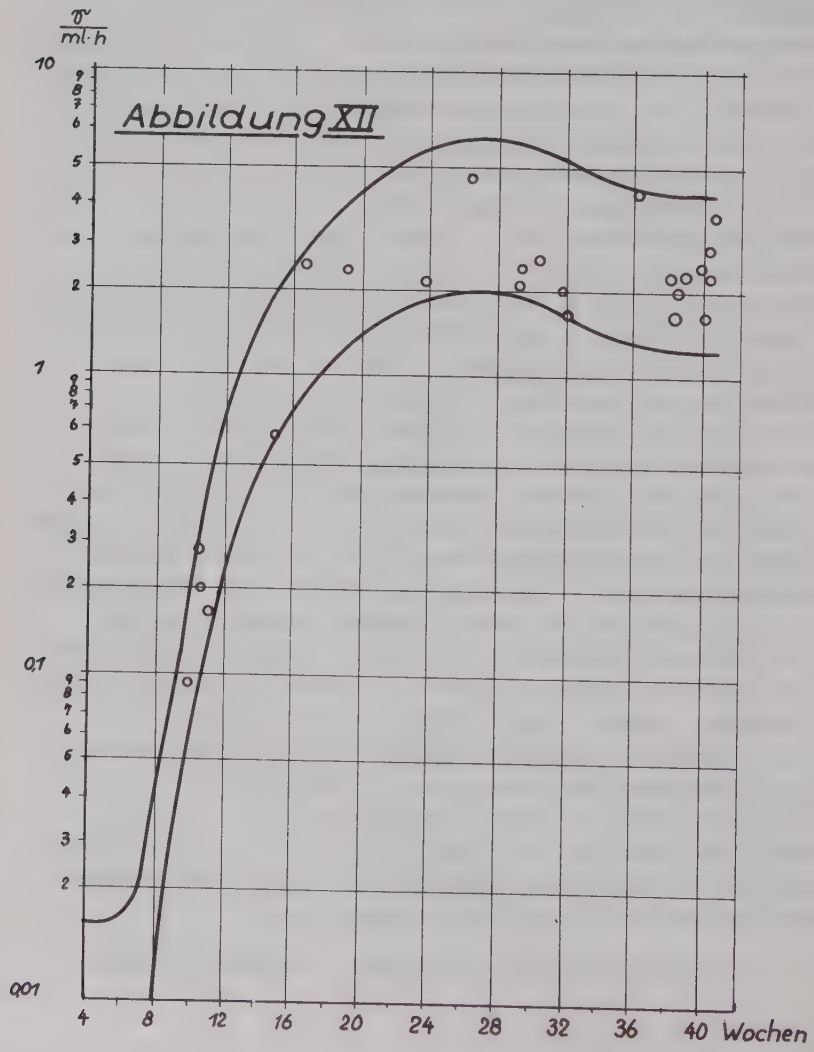
24 gesunde schwangere Frauen wurden untersucht, die zur Schwangerenberatung in die Klinik gekommen waren. Die Ergebnisse sind in Abbildung XI wiedergegeben und in Abbildung XII graphisch in einem logarithmischen Maßstab dargestellt, in der die Histaminase-Aktivität als eine Funktion der Schwangerschaftsdauer aufgezeichnet ist. Es zeigt sich, wie auch schon andere Untersucher (Ahlmark, Wicksell u.a.) festgestellt haben, dass die Histaminase-Aktivität von der Schwangerschaftsdauer abhängt und in deren Verlauf ansteigt. Die Histaminase-Aktivität steigt besonders stark in der 1. Schwangerschaftshälfte an. Von einer Histaminase-Aktivität von durchschnittlich 0,02 γ/ml/h in der 8. Schwangerschaftswoche erhöht sie sich bis zur 20. Woche auf durchschnittlich 2,0 γ/ml/h, also um das Hundertfache und interesssanterweise erfolgt diese Vermehrung ziemlich logarithmisch. In der 27. Woche ist die Histaminase-Aktivität am grössten im Mittel 3,5 γ/ml/h, um dann langsam bis zur 40. Woche auf 2,4 γ/ml/h abzufallen. In der 2. Schwangerschaftshälfte ist der Histaminasespiegel im Blut der schwangeren Frau demnach ziemlich konstant. Es zeigte sich aber, dass die Höhe der Histaminase-Aktivität bei derselben Schwangerschaftsdauer verschiedener Patientinnen sehr stark schwankt. Abweichungen bis zu 50 % vom Mittelwert sowohl nach oben als auch nach unten können noch als normal angesehen werden. Denn man sieht bei genauerer Betrachtung, dass die niedrigsten gefundenen Werte zu denen der höchsten Werte bei derselben Schwangerschaftsdauer meistens um das 3- bis 3 1/2-fache höher liegen. Diese Differenz erscheint zunächst sehr hoch, aber wenn man bedenkt, dass die Histaminase-Aktivität um das 100-fache innerhalb von 12 Wochen während der 1. Hälfte der Schwangerschaft ansteigt, so erkennt man, dass sie nur relativ klein ist und man sogar aus der Höhe der Histaminase-Aktivität ziemlich genau die Schwangerschaftsdauer während dieser Zeit bestimmen kann.

Wie bereits beschrieben und an Abbildung I dargestellt, haben

Abbildung XI

Histaminase-Aktivität bei graviden gesunden Patientinnen im Plasma

Fall Nr.	1	2	3	4	6	20	31	35	39	42	44	49	50	62	63	67	69	80	84	88	105	109	22	64
Histaminase-Aktivität	2,52	4,4	0,29	2,67	2,55	4,76	0,55	4,0	2,47	2,21	1,95	0,18	2,06	0,26	2,01	1,52	1,56	1,55	0,16	2,02	2,11	2,25	2,06	1,99
Schwanger-schafts-Woche	29	36	10	16	38	27	15	40	39	30	31	9	29	10	24	38	40	32	11	38	40	40	18	37



Ahlmark und Wicksell gleichartige Ergebnisse während der normalen Schwangerschaft gefunden.

b) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma in der ersten Nachgeburtswoche

Das Blut von 4 Patientinnen wurde kurz vor dem Partus und in den ersten Wochenbettagen untersucht. Zwei Patientinnen hatten eine normale Schwangerschaftsdauer von 40 Wochen, während bei den beiden anderen die Schwangerschaft bis zu 42 Wochen verlängert war. Dies spiegelt sich auch in der Höhe der Histaminase-Aktivität wieder. Bei der normalen Schwangerschaftsdauer betrugen die Werte vor der Geburt 2,94 γ/ml/h und 2,25 γ/ml/h. Bei den verlängerten Schwangerschaften fanden sich wesentlich erniedrigte Werte, nämlich 0,98 γ/ml/h und 1,12 γ/ml/h, also um mehr als die Hälfte kleinere Werte. Von der Entbindung an nimmt die Histaminase-Aktivität ab und erreicht nach ungefähr 8 - 13 Tagen die Werte vor der Schwangerschaft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Abbildungen XIII und XIV wiedergegeben. Interessanterweise ist der Abfall der Histaminase-Aktivität zunächst sehr gross, wird dann langsamer und vollzieht sich bei den Patientinnen mit einem hohen Histaminase-Aktivitätswert langsamer, als bei denen mit einem niedrigen Wert, also bei den Patientinnen mit einer normalen Schwangerschaft nach 10 - 13 Tagen und bei denen, die schon während der Schwangerschaft niedrigere Werte der Histaminase-Aktivität haben, wie zum Beispiel bei Übertragungen und verlängerten Schwangerschaften, nach 7 - 10 Tagen. Bei allen ist aber nach ungefähr 3 - 4 Tagen 90 % der Histaminase-Aktivität abgebaut. Ausserdem zeigt es sich, dass noch die doppelte bis dreifache Zeit notwendig ist, um die letzten 10 % der Histaminase bis zum physiologischen Wert abzubauen. Man könnte also theoretisch von einer Halbwertszeit des Histaminase-Aktivitäts-Abbaus von einem Tag sprechen (Abbildung XIV).

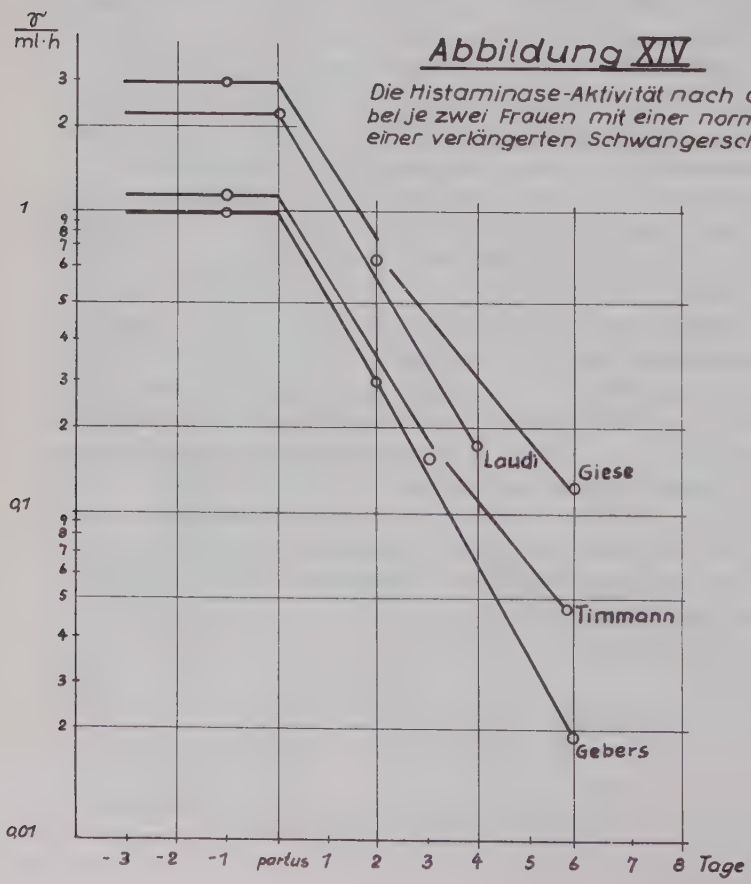
Abbildung XIII

(Histaminase-Aktivität in $\frac{\gamma}{ml \cdot h}$)

Tage		-3	-2	-1	partus	1	2	3	4	5	6	7
Name der Patientinnen	Giese	-	-	2,94	-	-	0,62	-	-	-	0,14	-
	Laudi	-	-	-	2,25	-	-	-	0,17	-	-	unter 0,05
	Gebers	-	-	0,98	-	-	0,29	-	-	-	0,02	-
	Timmann	-	-	1,12	-	-	-	0,14	-	-	0,05	-

Abbildung XIV

Die Histaminase-Aktivität nach der Geburt bei je zwei Frauen mit einer normalen und einer verlängerten Schwangerschaftsdauer

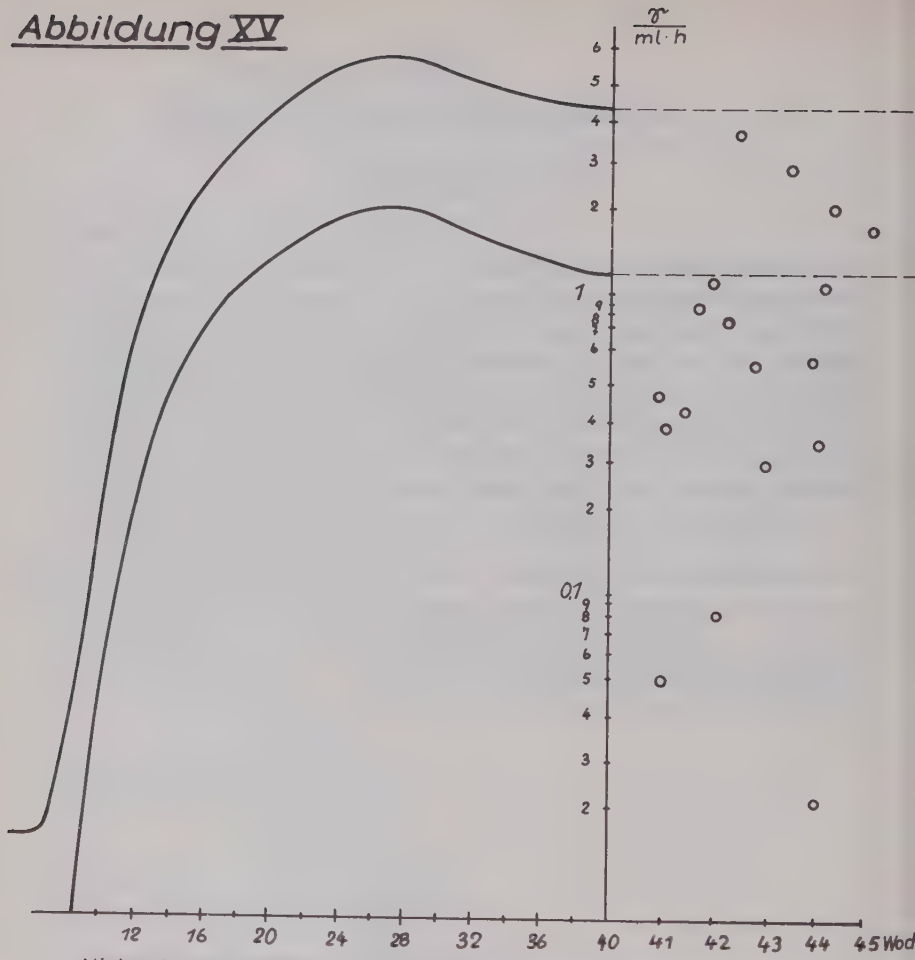


c) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma bei Übertragung

Die Histaminase-Aktivität wurde bei 19 Frauen, nach deren Angaben die Schwangerschaft länger als 40 Wochen dauerte, untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung XV und XVI wiedergegeben. Bei 14 von den 19 untersuchten Frauen waren die Histaminasewerte wesentlich niedriger als es der Norm entsprach. Es liess sich aus den Ergebnissen kein kontinuierlicher Abfall der Histaminase-Aktivität im Blut nach der 40. Woche feststellen. Bei der Mehrzahl der Patientinnen waren wegen des Verdachtes auf eine Übertragung mehrere erfolglose Wehenkuren unternommen worden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei gesunden graviden Frauen, nach deren Angaben die Schwangerschaft mehr als 40 Wochen betragen hatte, die Histaminase-Aktivität in 70 % der Fälle zur Zeit erheblich unter der Norm lag.

Abbildung XV



Histaminase-Aktivität bei Patientinnen mit einer verlängerten Schwangerschaftsdauer und bei Übertragung.

Abbildung XVI

Fall-Nr.	78	87	68	47	32	38	33	96	103	104	106	107	108	57	79	65	66	81	111
Histaminase-Aktivität	0,39	0,34	0,02	0,41	0,98	0,28	0,65	0,45	0,05	0,07	0,98	0,56	1,12	2,0	2,92	2,78	3,11	1,80	1,08
Schwangerschaftswoche	41	44	44	41	42	43	43	41	41	42	42	43	42	44	46	43	42	45	44

d) Die Histaminase-Aktivität im Blutplasma bei Praeeklampsie

Das Blut von 19 Patientinnen mit einer Praeeklampsie wurde auf die Histaminase-Aktivität untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen XVII und XVIII wiedergegeben. Bei den 19 Blutuntersuchungen fanden sich in 16 Fällen erniedrigte Histaminase-Aktivitäts-Werte. Allerdings sind diese Abweichungen verhältnismässig gering und bewegen sich teilweise eben unter der Norm. Der durchschnittliche Wert der Histaminase-Aktivität bei der Praeeklampsie lag zwischen 0,8 und 0,9 δ/ml/h. Da der Durchschnittswert der Histaminase-Aktivität bei der normalen Schwangerschaft im letzten Drittel der Schwangerschaft rund 2,0 δ/ml/h beträgt, bedeutet dies also eine mittlere Herabsetzung der Histaminase-Aktivität bei der Praeeklampsie von 60 %. Allerdings fand sich diese Verminderung nur bei 16 der untersuchten Fälle, während der Rest normale, aber an der unteren Grenze der phys. Schwankungsbreite sich bewegende Werte zeigte.

Abbildung XVII

Histaminase-Aktivität bei Patientinnen mit einer Praeeklampsie

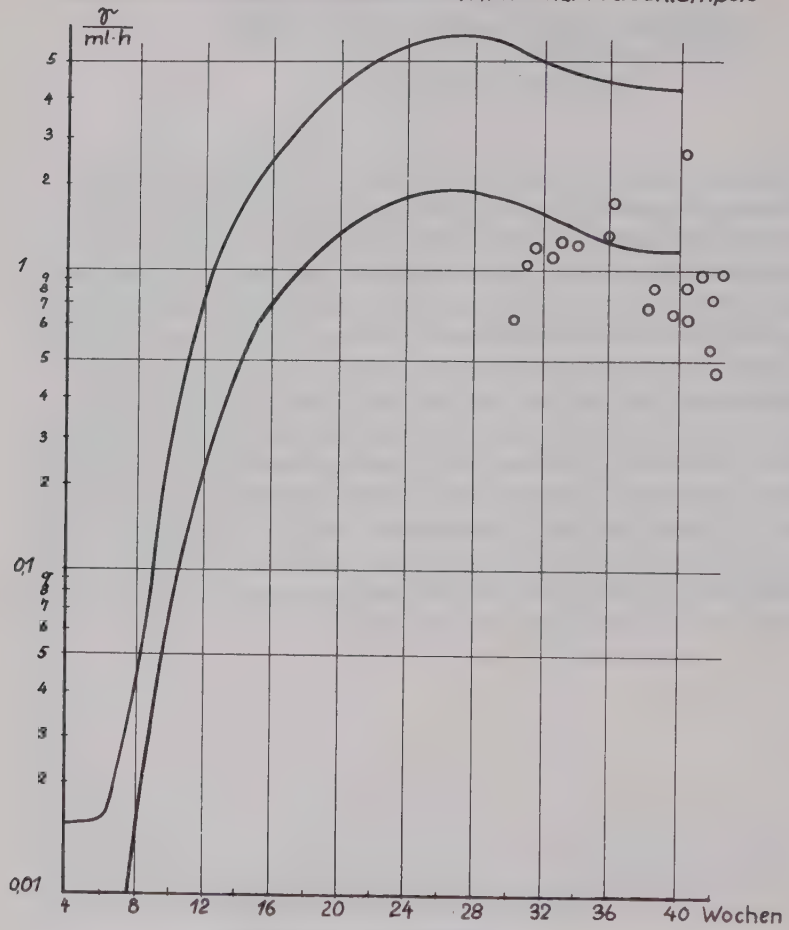


Abbildung XVIII

Fall Nr.	11	12	16	18	14	8	19	91	102	101	10	59	60	40	71	83	86	70	110
Histaminase Aktivität	1,35	0,76	0,63	1,29	0,85	1,44	0,66	0,59	0,45	0,98	0,75	0,69	0,87	0,65	1,18	1,04	0,72	0,73	1,0
Schwangerschafts-Woche	35	40	40	31	40	32	30	41	41	41	40	36	40	39	32	32	40	39	30

4. Besprechung der Ergebnisse:

Während der normalen Schwangerschaft kommt es zu einer beträchtlichen Zunahme der Histaminase-Aktivität.
Werle und Effkemann (1940) beschrieben eine Steigerung der Fermentaktivität bis zum 3. Monat auf das 3 1/2-fache des Normalwertes. Zwischen dem 6. und 7. Monat wurde das Maximum der Aktivitätszunahme beobachtet und hatte zu diesem Zeitpunkt etwa das 20 - 25-fache des Normalwertes erreicht. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ahlmark, Swanberg und Wicksell wurde in der vorliegenden Arbeit eine Steigerung der Fermentaktivität im 7. Monat festgestellt, welche etwa 1000-fach höher war als bei nicht schwangeren Frauen. Ahlmark (1944) fand bei Nichtschwangeren einen Mittelwert von 0,005 γ/ml/h. ± 0,0006 und Swanberg (1950) 0,007 γ/ml/h ± 0,001. Mit der von uns verwandten Wicksell'schen Methode modifiziert nach Ahlmark waren wir nicht in der Lage, derartig niedrige Fermentaktivitäten nachzuweisen. Die geringe Aktivitätszunahme von Werle und Effkemann sowie Jeler und Birkhauer werden zum Teil dadurch erklärt, dass diese Autoren für die Nichtschwangeren eine höhere Fermentaktivität angenommen haben.

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellten Werte der Histaminase-Aktivität in der 2. Hälfte der Schwangerschaft lagen zwischen 1,5 und 5,0 γ/ml/h. Sie waren damit etwas niedriger als die von Ahlmark festgestellten Werte, welche in diesem Zeitraum zwischen 1,6 und 6,0 γ/ml/h lagen. Der Durchschnittswert von Swanberg für die 2. Schwangerschaftshälfte lag um 7,23 γ/ml/h, noch über den Ahlmark'schen Werten. Die von uns beobachtete geringere Fermentaktivität in der 2. Schwangerschaftshälfte wird ebenfalls durch die geringere Fähigkeit der Wicksell'schen Methode erklärt.

Übereinstimmend mit anderen Autoren wurde in der vorliegenden Untersuchung nach dem Erreichen des Maximums zwischen dem 6. und 7. Monat in den folgenden Wochen eine leichte Abnahme der Fermentaktivität zwischen 20 - 30 % festgestellt. Ein geringgradiger Wiederanstieg in den letzten Wochen der Schwangerschaft, wie er von Zeller (1941) und Swanberg (1950) in einzelnen Fällen festgestellt wurde,

konnte bei den von uns untersuchten Frauen nicht nachgewiesen werden. Vielmehr fand sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ahlmark kurz vor der Entbindung keine Abweichung der Histaminase-Aktivität gegenüber den Werten in den letzten Wochen der Schwangerschaft.

Nach der Entbindung fand Ahlmark ein tägliches Nachlassen der Histaminase-Aktivität von 45 - 50 % vom vorherigen Wert. Diese Feststellung konnte durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden. Die Werte von Nichtschwangeren werden nach Ahlmark erst in der 3. Woche post partum erreicht. Mit der von uns benutzten Wicksell'schen Methode lag dieser Zeitpunkt bereits zwischen dem 8. und 13. Tage nach der Entbindung. Die Differenz dieser beiden Resultate erklärt sich durch die geringere Empfindlichkeit der Wicksell'schen Methode.

Bemerkenswert erscheinen die Ergebnisse der Histaminase-Untersuchungen bei Frauen mit echter Übertragung und bei verlängerter Schwangerschaftsdauer. Die Mehrzahl der gefundenen Werte lag deutlich und zum Teil beträchtlich unterhalb der Schwankungsbreite der Histaminase-Aktivität, wie sie in der normalen Schwangerschaft gefunden wird. Ahlmark hat lediglich 2 derartige Fälle untersuchen können. Bei beiden fand sich eine über der physiologischen Schwankungsbreite liegende Fermentaktivität. Die geringere Zahl der Ahlmark'schen und der vorliegenden Werte gestatten jedoch keine weitgehenden Rückschlüsse. Bei den Spättoxikosen zeigen die Histaminase-Werte keine eindeutigen Veränderungen. Die von uns ermittelten Werte lagen in der Mehrzahl ausserhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Ähnliche Ergebnisse wurden 1940 von Werle und Effkemann beschrieben. Später fanden die gleichen Autoren bei 12 Praeeklampsien jedoch keine von der Norm abweichenden Resultate. Auch Ahlmark (1944) fand kein charakteristisches Verhälten der Histaminase-Aktivität bei den Spättoxikosen. Die von ihm gefundenen Werte lagen entweder innerhalb oder ober- und unterhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Er war nicht in der Lage, eine Übereinstimmung zwischen dem Verhalten der Histaminase-Aktivität und der Schwere des Krankheitsbildes festzustellen. Gleichartige Erfahrungen wurden bei vorliegenden Untersuchungen gewonnen.

5. Zusammenfassung:

Die Histaminase-Aktivität wurde untersucht während der normalen Schwangerschaft, bei der echten Übertragung oder verlängerten Schwangerschaft, den Spättoxikosen und im Wochenbett.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ahlmark und Wicksell wurde eine beträchtliche Zunahme der Fermentaktivität während der normalen Schwangerschaft beobachtet. Die höchste Fermentaktivität wird zwischen dem 6. und 7. Monat beobachtet und übertrifft zu diesem Zeitpunkt die Werte bei Nichtschwangeren etwa um das 750 - 1000-fache. Bei der verlängerten Schwangerschaft oder bei der Übertragung wurden in der Mehrzahl Werte festgestellt, welche unterhalb der physiologischen Schwankungsbreite während der normalen Schwangerschaft liegen. Bei den Spättoxikosen lag die Mehrzahl der Werte gleichfalls unterhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Eine Übereinstimmung zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und den Werten der Fermentaktivität war nicht gegeben.

6. Literaturverzeichnis:

Ahlmark, A., Acta Physiol. Scand. 1944, 9, suppl. 28

Ahlmark, A., Lancet, 1944, 247, 406

Barsoum, G.S. & J.H. Gaddum, J. Physiol., 1935, 85, 1

Best, C.H., J. Physiol. 1929, 67, 256

Best, C.H. & E.W. McHenry, J. Physiol. 1930, 70, 349

Blaschko, contribution to a debate at XVI Internat. Physiol. Congr., Zürich, 1938. Quotation from Zeller, 1938 b.

Code, C.F., J. Physiol., 1937, 89, 257

Edlbacher, S. & A. Zeller, Helv. chim. Acta, 1937, 20, 717

Marcou, I., Kongressbericht II des XVI intern. Physiologen-Kongresses, Zürich, 1938

McHenry, E.W. & G. Gavin, Biochem. J. 1932, 26, 1365

McHenry, E.W. & G. Gavin, Biochem. J. 1935, 29, 622

Swanberg, H., Acta Physiol. Scand. 1950, 23, suppl. 79

Swedin, B., Nord. Med. 1943 a, 17, 513

Swedin, B., Acta Med. Scand. 1943 b, 114, 210

Swedin, B., Arkiv för kemi, mineralogi och geologi. Stockholm 1944, 17 A, 1

Werle, E. & G. Effkemann, Arch. Gynäkol. 1940 a, 170, 82

Werle, E. & G. Effkemann, Klin. Wschr. 1940 b, 717

Werle, E. & G. Effkemann, Arch. Gynäkol. 1942, 172, 448

Wicksell, F., Acta Physiol. Scand. 1949, 17, Fasc. 4

Zeller, E.A., Helv. chim. Acta 1940 a, 23, 1418

Zeller, E.A., Helv. chim. Acta, 1940 b, 23, 1509

Zeller, E.A. & H. Birkhäuser, Schweiz. med. Wschr. 1940, 70, 975

Zeller, E.A., H. Birkhäuser, H. Mislin & Marianne Wenk, Helv. chim. Acta 1939, 22, 1381

Herrn Prof. Dr. W. Schultz danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Soehring für die Anregungen bei der Ausarbeitung der Methode und Herrn Dr. Wilbrand für freundliche Beratung und Beistand.

Lebenslauf

Ich, Reinhard Cordes, wurde am 20. Februar 1933 in Hamburg als Sohn des Dipl.-Ing. Hugo Cordes und seiner Ehefrau Berta Cordes, geb. Bisle, geboren.

1940 wurde ich in die Grundschule Hirtenweg, Hamburg-Othmarschen, eingeschult und bestand am 10. 2. 1954 am Christianeum, wissenschaftliche Oberschule für Jungen in Hamburg-Othmarschen, die Reifeprüfung. Danach studierte ich an der Kieler Universität, wo ich am 2. 5. 1957 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach weiteren Studien in München, Freiburg und Hamburg bestand ich am 2. 3. 1961 an der Hamburger Universität die ärztliche Prüfung.

Seit dem 1. 4. 1961 bin ich als Medizinalassistent an dem Allgemeinen Krankenhaus Altona tätig.

Druck: Photo Copie GmbH Hamburg 1